

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—152320

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/08

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

④ 公開 昭和59年(1984) 8 月31日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 水性製剤

豊中市寺内 1 丁目 1 番36—203  
号

① 特 願 昭58—25979

② 発 明 者 清水久義

② 出 願 昭58(1983) 2 月17日

茨木市東太田 3 丁目 6 番20号

⑦ 発 明 者 平井真一郎

① 出 願 人 武田薬品工業株式会社

京都市下京区油小路通正面下ル  
玉本町201番202番合地

大阪市東区道修町 2 丁目27番地

⑦ 発 明 者 城野久美子

④ 代 理 人 弁理士 天井作次

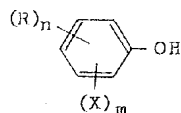
明 細 書

1. 発明の名称

水性製剤

2. 特許請求の範囲

主薬およびシクロデキストリンを含有する水性  
製剤において、さらに一般式



〔式中、Rはアルキルを、Xはハロゲンを、nは  
0 ないし 2 の整数を、mは 0 ないし 3 の整数をそ  
れぞれ示す。〕で表わされる化合物を含有せしめ  
た製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、主薬およびシクロデキストリンを含  
有する水性製剤において、さらに保存剤を含有せ  
しめた製剤に関する。

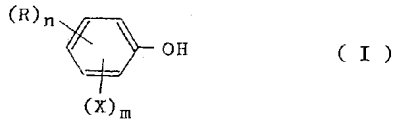
一般に親水性が強く油水分配率の小さい薬物は、  
消化管からの吸収性が小さく、生物学的利用率  
( bioavailability ) が小さいことが知られて

いる。したがって十分な薬効を発揮させるために  
は、これら親水性薬物は注射剤として投与されて  
きたが、注射投与は専門家に限られる上に、患者  
に疼痛を伴うので、注射剤以外の投与で生物学的  
利用率が大きくしかも適用し易い製剤の開発が望  
まれてきた。かかる消化管吸収性に乏しい薬物の  
薬理効果を有効に発揮させるべく、生物学的利用  
率の改善を目標に研究が行なわれたところ、非注  
射製剤中にシクロデキストリンを添加することに  
より、薬物の吸収性が著しく増大すること、また  
上記薬物以外の薬物の製剤化にあたりシクロデキ  
ストリンを添加すると主薬の安定化、溶解性の向  
上がなされることが見いだされたので、本発明者  
らは主薬およびシクロデキストリンを含む水性製  
剤を調整し、これに保存剤を含有せしめた。とこ  
ろが、このような水性製剤のあるものは、保存剤  
の保存効果が低下するという現象がみられた。

そこで、本発明らは、このような現象に鑑み、  
主薬、シクロデキストリンおよび保存剤を含有す  
る水性製剤において、保存効果の低下しないもの

を探索する目的で鋭意研究したところ、フェノール誘導体を保存剤として用いると、この目的を達成できることを見出し、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

本発明は、主薬およびシクロデキストリンを含有する水性製剤において、さらに一般式 (I)



〔式中、Rはアルキルを、Xはハロゲンを、nは0ないし2の整数を、mは0ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表わされる化合物を含有せしめた製剤である。

本発明の水性製剤に含有されるフェノール誘導体 (I) におけるRで示されるアルキルとしては、炭素数1ないし8のものが好ましく、その具体例としてはたとえばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-アミル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが挙げられる。

Xで示されるハロゲンとしては、たとえば塩素

、臭素が挙げられる。

本発明のフェノール誘導体 (I) の具体例としては、たとえばフェノール、o-クレゾール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クロルフェノール、m-クロルフェノール、p-クロルフェノール、o-ブロムフェノール、m-ブロムフェノール、p-ブロムフェノール、2,4-ジクロルフェノール、2,4,6-トリクロルフェノール、2,4,6-トリブロムフェノール、p-クロル-m-クレゾール、p-ブロム-m-クレゾール、2-n-ブチル-p-クロルフェノール、2-n-アミル-p-ブロムフェノール、p-クロル-m-キシレノール、p-ブロム-m-キシレノールなどが挙げられる。

本発明の水性製剤における主薬は、特に限定されない。該主薬の例としては、たとえば生理活性を有するポリペプチド系薬物、多糖類系薬物、アミノ配糖体系抗生物質、β-ラクタム系抗生物質、核酸系薬物等の水溶性薬物や各種脂溶性薬物が挙げられる。

本発明の水性製剤において用いられるシクロデキストリンとしては、デンプンを酸またはアミラーゼで加水分解して得られる種々のシクロデキストリンの外、シクロデキストリン誘導体などが挙げられる。

該シクロデキストリンとしては、たとえばα(重合度6)、β(重合度7)、γ(重合度8)のものが挙げられる〔ファルマシア第16巻、第1号、33-37頁(1980)、薬学雑誌第101巻、第10号、857-873頁(1981)、特公昭53-31223号公報参照〕。

該シクロデキストリン誘導体としては、たとえばトリ-O-メチルシクロデキストリン〔ケミカル・ファーマシューティカル・ブレイクイン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin) 第28巻、1552-1558頁(1980)参照〕、トリアミノシクロデキストリン〔アングバンテ・ヘミー・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ (Angewandte Chemie: International Edition in English)、第19巻、第

344-362頁(1980年)参照〕などが挙げられる。

本発明の水性製剤としては、たとえば注射剤、内用液剤(例、エキス剤、酒精剤、シロップ剤、浸剤、煎剤、懸濁剤、乳剤、芳香水剤、リモナーゼ剤、流エキス剤など)、外用液剤(例、点眼剤、水性直腸投与製剤、水性陰投与製剤、水性軟膏剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤など)などが挙げられる。

本発明の水性製剤とは、製剤中に水を約10~99.9W/V%さらに好ましくは約20~99W/V%含んでいるものをいう。

水性製剤の製造は、自体公知の手段を採用すればよい。たとえば、注射剤を製造するには、注射用蒸留水に主薬およびシクロデキストリンを溶解しさらに等張剤、緩衝剤および本発明の保存剤を(ミリポアコーポレーション製、米国)を加え完全に溶解したのち、ミリポアフィルターを過し、バイアルに充てんする。密封したのちオートクレーブで約115.5℃、約30分間高圧蒸気滅菌して注射剤を調製する。なお注射剤には上記

の外、安定剤、溶解補助剤、局所麻酔剤などを加えてもよい。

内用液剤、たとえばシロツブ剤を製造するには、本発明の保存剤を予め溶解させた単シロツブあるいは水に主薬、シクロデキストリン、増粘剤（例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロースなど）、砂糖、芳香剤等を加えよく攪拌して均一化し、最後に水で全量を補正し、シロツブ剤を調製する。

外用液剤、たとえば点鼻剤を製造するには、本発明の防腐剤を予め溶解させた水に、主薬、シクロデキストリン、等張化剤、緩衝剤、芳香剤などを加え完全に溶解させたのち、ろ過し点鼻容器に充填する。

シクロデキストリンの添加濃度としては製剤中の濃度として通常は0.1～5.0 W/V%であり、より好ましくは約0.5～2.0 W/V%であり、特に約1～1.0 W/V%の濃度が好ましく用いられる。

本発明の水性製剤中におけるフェノール誘導体

niger) ATCC 9642 (A. niger) およびエシエリキア・コリ (Escherichia coli) IFO 3044 (E. coli) を試験菌として、保存剤を含有する各種溶液の最少発育阻止濃度 (MIC) を測定する。すなわち、ポリペプトン2%を含有する1/15 M リン酸緩衝液 (pH 6.5) に5%  $\alpha$ -シクロデキストリンを添加したものあるいは添加しないもの2種の培養液を調製する。各々の培養液に保存剤を加え溶解し、この液を各々の培養液で段階的に希釈し、保存剤の濃度の異なつた溶液を調製する。この液に試験菌を最終濃度として  $10^5$  cfu/ml (cfu: colony forming unit) となるように加え、A. niger ATCC 9642 を用いた場合は25℃、5日間、E. coli IFO 3044 を用いた場合は35℃、3日間培養した後、肉眼観察により最少発育阻止濃度を求める。結果を表1に示す。

(I) の濃度は、微生物の発育を阻止する最少濃度 (MIC, minimum inhibitory concentration) 以上であれば良く、たとえば約0.001ないし1% (W/V) が好ましいが、約0.01ないし1% (W/V) がさらに好ましい。

本発明の特徴は、主薬の安定化、溶解性の向上あるいはバイオアベイラビリティの改善等の目的のため、シクロデキストリンを配合した水性製剤において、その品質を長期にわたり保証するための保存剤の添加に関するものであり、本発明の保存剤を配合すれば、シクロデキストリンとの相互作用による抗菌力の低下あるいは不溶性複合体の沈殿なども認められず、有効な水性製剤を製することができる。

以下に実験例、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。以下において、パーセント(%) はとくにことわりのないかぎり、重量/容量パーセントを表わす。

#### 実験例1

アスペルギルス・ニガー (Aspergillus

表1 最少発育阻止濃度 (MIC,  $\mu\text{g/ml}$ )

試験菌	培養液のみ	培養液 + 5% $\alpha$ -シクロデキストリン	
		A. niger ATCC 9642	E. coli IFO 3044
対照	メチルパラベン	500	500
	エチルパラベン	250	500
	プロピルパラベン	125	250
	ブチルパラベン	125	125
本発明	フェノール	—	1000
	p-クロルフェノール	200	200
	p-クロル-m-クレゾール	100	200
	p-クロル-m-キシレン	50	100

表1から明らかなように、対照として用いたパラベン類 (メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン) は、シクロデキストリンを含有した培養液では最少発育阻止濃度は著しく増大し、抗菌性が顕著に低下する。しかし、本発明の保存剤は、シクロデキストリンを

含有する培養液中でも抗菌力の低下は少ない。

#### 実験例 2

$\alpha$ -シクロデキストリン5%あるいは $\beta$ -シクロデキストリン1%を含有する水溶液を調製し、この溶液に各種保存剤を溶解し、冷所1夜放置後、沈殿の有無を観察する。その結果を表2に示す。

表 2

	保 存 剤	濃 度 (%)	5% $\alpha$ -シクロ デキストリン	1% $\beta$ -シクロ デキストリン
対 照	メチルパラベン	0.5	+	+
	プロピルパラベン	0.1	+	+
	塩化ベンザルコニウム	0.03	+	+
	塩化ベンゼトニウム	0.03	+	+
	クロロブタノール	0.3	+	+
	クロルヘキシジングルコネート	0.1	+	+
	ベンジルアルコール	0.5	+	+
	フェニチルアルコール	0.1	+	+
	塩化セチルピリジニウム	0.03	+	+
本 発 明	フェノール	0.1	-	-
	p-クレゾール	0.05	-	-
	o-クレゾール	0.05	-	-
	m-クレゾール	0.05	-	-
	p-クロルフェノール	0.05	-	-
	p-クロル-m-クレゾール	0.02	-	-
	p-クロル-m-キシレノール	0.02	-	-

#### 実施例 2

$\alpha$ -シクロデキストリン5g、プロチレリン〔サイロトロピン・リリージング・ホルモン (TRH)、L-ピログルタミン-L-ヒスチジン-L-プロリンアミド〕5g、食塩600mgおよび保存剤としてp-クロル-m-キシレノール20mgを精製水100mlに完全に溶解し、点鼻剤を製造する。

#### 実施例 3

酢酸フェルチレリン100mg、 $\beta$ -シクロデキストリン1g、食塩800mgおよび保存剤としてp-クロル-m-クレゾール50mgを加え、精製水100mlに完全に溶解し、点鼻剤を製造する。

#### 実施例 4

インドメタシン200mgとL-アルギニン117mgに $\beta$ -シクロデキストリン634mgを加えさらに保存剤として2,4-ジクロルフェノール50mgを添加し、蒸留水を加え全量100mlとし、それにメチルセルロース(4000cp)2gを加え氷冷下混和することにより、水性ゲル点眼剤を

(注) - ; 沈殿を生成せず。+ ; 沈殿を生成する。

++ ; 多量に沈殿を生成する。

表2より明らかなように、対照として用いた保存剤は、シクロデキストリンを含有する溶液では沈殿が生成する。一方、本発明の保存剤は沈殿を生成しない。したがって、本発明で用いられる保存剤は、シクロデキストリンとの相互作用が少ないと考えられ、これにより抗菌力は低下しない。

#### 実施例 1

$\alpha$ -シクロデキストリン5gおよび等張剤としてグリセリン1.8gを精製水80mlに溶解し、80℃に加熱下、保存剤としてp-クロル-m-キシレノール30mgおよび芳香剤として $\beta$ -メントール10mgを加え完全に溶解したのち25℃に冷却し、ロイプロライド〔TAP-144, (Pyr) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (アミノ酸の略号は、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる。)]5gを加えて溶解し、精製水をさらに加え100mlとし、点鼻剤を製造する。

製造する。

#### 実施例 5

プロスタグランジン10mg、 $\alpha$ -シクロデキストリン150mgおよび保存剤p-ブロムフェノール100mgを注射用蒸留水100mlに溶解し、バイアルに充てんしたのち、オートクレーブで115.5℃、30分間高圧蒸気滅菌して、注射剤を製造する。

#### 実施例 6

1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオルウラシル10gに $\beta$ -シクロデキストリン100gおよび保存剤2-n-アミル-p-ブロムフェノール500mgに精製水500mlを加え練合し、内用懸濁剤を製造する。

#### 実施例 7

ナリジクス酸10g、 $\beta$ -シクロデキストリン5gに水20mlを加えよく練合したのち、カルボキシメチルセルロースナトリウム0.8g、エタノール2ml、単シロップ60mlを加え、さらに保存剤としてp-クレゾール100mgを溶解したのち

全量を100 mlとし、内用シロップ剤を製造する。

実施例8

$\gamma$ -インターフェロン5億単位， $\beta$ -シクロデ  
キストリン100 mg，食塩80 mgおよび保存剤と  
してフェノール50 mgを注射用蒸留水10 mlに溶  
解し細菌ろ過したのち1 mlバイアルびんに充填し、  
注射剤を製造する。

代理人 井理士 天 井 作 次

